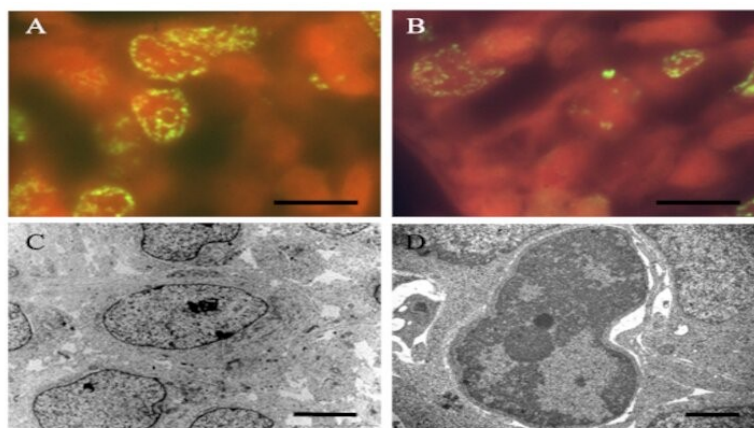


29/10/2020

## L'administració d'hidroxiurea provoca apoptosi i autofàgia als neuroblasts de la capa granular externa del còrtex cerebel·lós



La capa granular externa del còrtex cerebel·lós és una estructura temporal responsable de la generació de les neurones granulars. Aquesta matriu germinal presenta neuroblasts amb una marcada capacitat proliferativa. L'estudi següent analitza, a les rates, l'impacte del fàrmac hidroxiurea sobre els precursors neuronals de l'esmentada capa. Els nostres resultats permeten conèixer els canvis que es produeix a l'arquitectura cerebel·losa, i les respostes cel·lulars que es produeixen com a conseqüència de l'administració d'agents citostàtics.

Figura 1. Observació microscòpica de neuroblastos de la capa granular externa de rates tractades amb solució salina (A i C) o hidroxiurea (C i D), i sacrificades 8 hores després. En les imatges A i B, la fluorescència verda està relacionada amb les cèl·lules reactives amb bromodesoxiuridina i la fluorescència vermella es deu a la contratinció de iodur de propidio. Micrografies electròniques de neuroblastos de capa granular externa sans (C) i apoptòtics (D). Barra d'escala en A i B: 15 µm. Barr

L'estudi histològic del desenvolupament del cerebel mostra que les poblacions neuronals que el constitueixen es generen, migren i finalment s'assenten als seus llocs de destí seguint una marcada regularitat temporal i espacial. Aquestes peculiaritats fan del cerebel un model ideal

per conèixer com determinats tractaments farmacològics poden alterar el seu normal desenvolupament i per tant l'ordenació espacial dels seus components cel·lulars. El nostre estudi ha tingut com a objectiu analitzar l'efecte d'un inhibidor de l'enzim ribonucleòtid reductasa, anomenat hidroxiurea, sobre el desenvolupament de la capa granular externa del còrtex cerebel·lós. Aquesta capa és la responsable d'originar els grans del cerebel. Més concretament, ha determinat si aquest fàrmac provoca apoptosi i autofàgia als neuroblasts de l'esmentada capa. L'hidroxiurea s'utilitza per a tractar els processos tumorsals i les malalties hematooncològiques. Està inclosa al llistat de medicaments essencials de l'Organització Mundial de la Salut.

Per a fer aquest estudi, rates de 9 dies d'edat van ser injectades amb una única dosi de solució salina fisiològica o 2mg/kg d'hidroxiurea (intraperitoneal), i sacrificades a intervals regulars entre les 10 i les 60 hores. L'ús de tècniques citoquímiques, immunohistoquímiques i de microscòpia electrònica ha permès demostrar que l'administració d'hidroxiurea produeix la mort per apoptosi dels neuroblasts de la capa granular externa. Es important indicar que l'apoptosi s'inicia 10 hores després de l'exposició a l'hidroxiurea. El màxim nombre de neuroblasts apoptòtics es va observar a les 30 h. En hores posteriors els valors disminuïren. També es va observar que l'apoptosi va ser seguida per l'activació d'autofàgia. En aquest context, la presència de cèl·lules LC3B i p62/SQSTM1 positives es van observar 20 hores després de l'administració d'hidroxiurea. El seu valors augmentaren fins a les 40 hores. Després van quedar estables.

Les nostres dades mostren que l'administració d'hidroxiurea provoca la mort de neuroblasts mitjançant l'apoptosi i alhora desencadena l'activació de processos autofàgics. Tot això provoca importants alteracions a l'histoarquitectura perinatal del còrtex cerebel·lós. Aquestes afectacions es mantenen fins a l'edat adulta. El fet que els dos tipus de mort cel·lular presentin un decalatge temporal, ens permet proposar que l'autofàgia actua com un mecanisme protector dels neuroblasts enfront d'un fàrmac (hidroxiurea) amb capacitat per a induir mort cel·lular per apoptosi. A més, aquests resultats proporcionen una via per a estudiar els mecanismes de quimioresistència desencadenants per cèl·lules, amb capacitat proliferativa, exposades a fàrmacs antitumorals.

### Joaquim Martí Clúa

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Unitat de Citologia i d'Histologia

Departament de Biologia Cel·lular, de Fisiologia i d'Immunologia

Facultat de Biociències

Institut de Neurociències

[joaquim.marti.clua@uab.cat](mailto:joaquim.marti.clua@uab.cat)

### Referències

Vanessa Molina, Lucía Rodríguez-Vázquez and Joaquín Martí. **Patterns of Apoptosis and Autophagy Activation After Hydroxyurea Exposure in the Rat Cerebellar External Granular Layer: an Immunoperoxidase and Ultrastructural Analysis.** *Neurotoxicity Research* (2020) 37:93-99. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00094-y>

[View low-bandwidth version](#)